

Sindroma Lesch Nyhan

Fahmi Hasan, Juliuz Anzar, HM. Nazir

Departemen Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan
fhmd79@yahoo.com

Abstrak

Pendahuluan: Sindroma Lesch-Nyhan (LSN) adalah kumpulan gangguan metabolisme disebabkan oleh kekurangan enzim HPRT (*hypoxanthineguaninephosphoribosyltransferase*) yang menyebabkan produksi asam urat berlebihan. Penyakit ini diturunkan secara genetik yang mewarisi *x-linked resesive*. Dalam keadaan normal enzim hpRT ditemukan dalam tiap sel di tubuh di mana persentase tertinggi ditemukan dalam otak terutama di ganglia basalis. Prognosis LSN buruk, kematian terjadi biasanya disebabkan oleh kegagalan ginjal atau pneumonia aspirasi. Kematian terjadi pada tahun pertama atau kedua kehidupan bila tidak diterapi. Pengobatan dengan alopurinol dapat membantu menjaga fungsi ginjal dan memberikan harapan hidup lebih lama. Tujuan ini dari literatur ini adalah memberi informasi mengenai LSN sebagai sebuah kelainan genetik yang jarang ditemui namun mudah untuk dicurigai karena gambaran klinisnya yang khas. Literatur ini menjelaskan Informasi tentang sejarah, definisi, pathogenesis, diagnosis, dan upaya pencegahan maupun penatalaksanaannya.

Diskusi: Purin merupakan salah satu senyawa organik heterosiklik yang terdiri dari sebuah cincin imidazol dan pirimidina. Mutasi gen HPRT terjadi dalam bentuk *spanning* atau *twisting*, delesi, duplikasi dan mutasi ganda. Ada tiga mekanisme dasar dari patogenesis LSN, yaitu: genetika molekuler, biokimia, neuropatogenesis.

Simpulan: Kekurangan enzim HPRT menyebabkan hipoxantin dan guanina tidak didaur ulang menjadi asam urat. Kekurangan enzim HPRT disebabkan mutasi gen. Upaya terkini dan lebih lanjut harus ditekankan dalam pencegahan dan pengobatan dari gangguan perilaku yang disebabkan oleh kelainan neurologi pada LSN. Farmakologi genetik dan terapi pembedahan dapat menjadi pilihan utama.

Kata kunci: sindroma Lesch-Nyhan, gangguan genetika, tinjauan pustaka.

Abstract

Lesch Nyhan Syndrome. Background: Lesch-nyhan syndrome (LSN) is a metabolic syndorme disorder caused by a deficiency of HPRT enzyme (*hypoxanthineguaninephosphoribosyltransferase*) giving rise to excess uric acid production. this syndrome are genetically *x-linked resesive* inherited. Under normal circumstances the enzyme hpRT is found in every cell in the body where the highest levels of this enzyme is present in the brain, particularly in the basal ganglia. The prognosis on patients with LSN is bad, death occurs usually caused by kidney failure or pneumonia due to aspiration. The deaths occurred in the first or second decade of life if left untreated. Granting proper with a dose of alopurinol may help maintain kidney function and gives a longer life expectancy of. The aim of this literature review is to give information on the LSN as a genetic disorders that rarely found but easily suspected by the typical clinical appearance. This information includes the history, definition, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment on LSN.

Discussion: Purine is a heterocyclic organic compound consisting of a ring s of imidazol and pyrimidine. HPRT gene mutation occurs on such a spanning or twisting, deletion, duplication and double mutation. There are three basic mechanisms of pathogenesis of lesch-nyhan syndrome, namely: molecular genetics, biochemistry, neuropatogenesis.

Summary: Deficiency of HPRT enzyme causing hipoxantin and guanine are not recycled into uric acid. HPRT deficiency induced HPRT gene mutation. The current and further efforts should be emphasized in the prevention and treatment of behavior disorders are caused by neurological disorders. Genetic pharmacology and surgery can be a priority.

Keywords: Lesch-Nyhan Syndrome, genetic disorders, literature review

1. Pendahuluan

Purin merupakan komponen dari adenosin triphosphate (ATP) dan bersama pirimidin merupakan senyawa pembentuk RNA dan DNA. Derivat purin terdiri dari senyawa adenin, guanin, hipoxantin, xantin, yang kemudian di metabolisme menjadi asam urat. Sekitar 90% purin bentuk bebas yang dihasilkan dalam tubuh didaur ulang sehingga tidak didegradasi dan tidak dieksresi. Apabila terjadi gangguan pada metabolisme purin maka proses daur ulang tidak terjadi, sehingga purin mengalami degradasi menjadi asam urat. Salah satu gangguan metabolisme purin tersebut adalah Sindroma Lesch-Nyhan (LSN).^{1,2} Sindroma Lesch-Nyhan adalah suatu sindroma gangguan metabolisme purin akibat defisiensi enzim HPRT (*Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase*) sehingga menimbulkan kelebihan produksi asam urat.^{1,2}

Sindroma ini diturunkan secara genetik dan bersifat *X linked resesive*. Dalam keadaan normal enzim HPRT dapat ditemukan pada setiap sel dalam tubuh dimana kadar tertinggi enzim ini terdapat di otak, terutama di ganglia basalis.³ Enzim HPRT berperan sebagai mediator proses daur ulang hypoxantin dan guanin menjadi kelompok nukleotida yang dapat digunakan kembali sehingga pada defisiensi enzim HPRT, hipoxantin dan guanin tidak didaur ulang dan didegradasi menjadi asam urat.^{1,4}

Pada tahun 1964, Michael Lesch dan William L. Nyhan dari universitas John Hopkins, Amerika Serikat pertama kali menemukan dua anak laki-laki bersaudara dengan kelainan yang ditandai adanya produksi asam urat yang berlebihan, koreoatetosis, retardasi mental, spastisitas dan perilaku mutilasi diri. Tiga tahun kemudian, Seegmiller, Rosenbloom dan Kelley menemukan adanya defisiensi sebuah enzim yang berperan dalam metabolisme purin yaitu *Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase* (HPRT).⁵

Prevalensi LSN diperkirakan 1:235.000 sampai 1:380.000 kelahiran hidup.⁶ Anak laki-

laki lebih sering terkena. Belum ada data mengenai prevalensi LSN di Indonesia

Manifestasi klinis akibat kelebihan produksi asam urat pada sindroma ini beraneka ragam, mulai dari radang sendi, batu saluran kemih, gangguan sistem saraf dan gangguan perilaku. Gerakan otot involunter, perilaku mutilasi diri adalah manifestasi klinis yang sering ditemukan dan khas pada pasien dengan LSN ini.⁷ LSN dapat kita curigai bila ditemukan manifestasi klinis yang khas dan disertai kadar asam urat yang tinggi dalam darah ($> 5 \text{ mg/dl}$) dan rasio asam urat : kreatinin urin 3:4 atau lebih.

Diagnosis pasti sindroma ini ditegakkan dengan pemeriksaan analisis enzim HPRT pada sel darah merah dan kultur fibroblas dari jaringan kulit yang menunjukkan defisiensi enzim HPRT.⁸ Pada saat ini pemeriksaan analisis enzim HPRT ini belum ada di Indonesia.

Prognosis pada penderita LSN adalah buruk. Kematian terjadi biasanya disebabkan oleh karena gagal ginjal atau pneumonia akibat aspirasi. Kematian tersebut terjadi pada dekade pertama atau kedua kehidupan bila tidak diobati.⁹ Pemberian Alopurinol dengan dosis tepat dapat membantu menjaga fungsi ginjal dan memberi harapan hidup yang lebih lama.^{6,10,11}

Tujuan dari sari pustaka ini adalah untuk memberikan informasi mengenai LSN sebagai suatu kelainan genetik yang jarang ditemukan namun mudah dicurigai dengan gambaran klinis yang khas. Informasi ini meliputi sejarah, definisi, patogenesis, diagnosis, pencegahan dan pengobatan pada LSN.

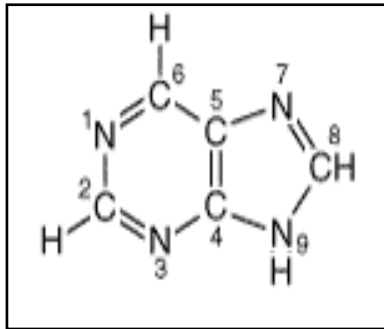
2. Pembahasan

Metabolisme purin

Purin adalah sebuah senyawa organik heterosiklik yang terdiri dari cincin pirimidin dan cincin imidazol yang bergandengan (Gambar 1). Purin merupakan salah satu dari dua grup basa nitrogen.

Purin merupakan komponen dari adenosin triphosphate (ATP) dan merupakan senyawa

pembentuk RNA dan DNA, terlibat dalam semua proses biologis. Semua sel memerlukan purin untuk pertumbuhan dan bertahan hidup. Purin juga merupakan bahan dasar dari koenzim dasar (NAD,NADH) untuk regulasi metabolik. Derivat purin terdiri dari senyawa adenin, guanin, hipoxantin, xantin, yang kemudian di metabolisme menjadi asam urat.²



Gambar 1. Struktur kimia purin.²

Purin selain diproduksi dari sumber endogen, juga dapat diperoleh dari sumber eksogen. Purin ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam daging dan produk daging, terutama organ dalam seperti hati dan ginjal.²

Sumber endogen

Hati merupakan tempat utama biosintesis purin endogen dan nukleosida purin untuk sintesis daur ulang (*salvage*) dan penggunaan oleh jaringan yang tidak mampu melakukan biosintesis purin dan nukleosida purin, jaringan ini contohnya otak manusia memiliki kadar enzim *amidofosforibosi*

ltransferase (AMPRT) yang rendah sehingga sebagian bergantung pada purin eksogen. Eritrosit dan leukosit polimorfonuklear tidak dapat mensintesis 5-*fosforibosilamin* sehingga menggunakan purin eksogen untuk membentuk nukleotida.² Purin, adenosin dan guanisin, dikonversi menjadi asam urat. Adenosin mula-mula dikonversi menjadi inosin oleh adenosin deaminase. Pada mamalia kecuali primata tingkat tinggi, urikase mengkonversi asam urat menjadi allantoin. Namun karena manusia tidak memiliki urikase

maka produk akhir metabolisme purin pada manusia adalah asam urat.⁴

Sumber eksogen

Sumber purin eksogen dapat ditemukan dalam makanan sehari-hari, Contoh makanan yang mengandung banyak purin adalah roti manis, teri, sardin, hati, ginjal sapi, otak, ekstrak daging (mis. Oxo, Bovril), hering, makarel, kerang, daging hewan. Purin juga cukup banyak terdapat dalam daging babi, unggas, ikan dan makanan laut lainnya, asparagus, kubis bunga, bayam, jamur, ercis, lentil, *dried pea*, buncis, havermut, kulit bulir gandum, dan "mata" bulir gandum.² Nukleotida purin disintesis *in vivo* pada kecepatan yang sesuai dengan kebutuhan fisiologis. Terdapat tiga proses yang berkontribusi dalam metabolisme purin, yaitu: sintesis *de novo*, reaksi *salvage*, dan degradasi.²

Sintesis *de novo*

Sintesis *de novo* merupakan sintesis inosin monofosfat dari D-ribosa 5-fosfat dikonversi menjadi inosin monofosfat dan mengubah inosin monofosfat menjadi AMP dan GMP. Transfer fosforil dari ATP setelah itu mengkonversi AMP dan GMP menjadi ADP dan GDP. Konversi GDP menjadi GTP melibatkan transfer fosforil kedua dari ATP, sementara konversi ADP menjadi ATP terutama dicapai melalui fosforilasi oksidatif.²

Reaksi *salvage*

Reaksi *salvage* adalah konversi purin, ribonukleosida purin, dan deoksiribonukleosida purin kembali menjadi menjadi mononukleotida dan reaksi ini memerlukan energi jauh lebih sedikit dibanding sintesis *de novo*. Mekanisme reaksi *salvage* melibatkan enzim *adenosine kinase* (AK), *adenine phosphorybosyl transferase* (APRT) dan *hypoxanthine guanine phosphorybosyl transferase* (HPRT). Dua fosforibosil transferase (HPRT dan APRT) kemudian mengkonversi adenin menjadi AMP dan hipoxantin serta guanin menjadi IMP atau GMP.²

Degradasi purin

Proses degradasi purin menjadi asam urat diperantarai oleh enzim 5'-nukleotidase (5'NT), *adenosine deaminase* (ADA), *purin nukleosida fosforilase* (PNP), *guanase* (GA), dan *xantin oksidase* (XO).⁸ HPRT adalah sebuah enzim dalam tubuh manusia yang disandi oleh gen HPRT1. HPRT berperan penting dalam proses pembentukan nukleotida purin melalui jalur *salvage*. Fungsi utama enzim ini menyelamatkan purin dari proses degradasi DNA untuk membentuk atau memperbaharui sintesis purin. Sekitar 90% purin bentuk bebas yang dihasilkan dalam tubuh didaur ulang dan tidak didegradasi atau diekskresi. Apabila terjadi gangguan pada metabolisme purin maka proses daur ulang tidak terjadi, sehingga purin mengalami degradasi menjadi asam urat.^{1,12}

Patogenesis

Terdapat tiga mekanisme dasar patogenesis terjadinya Sindroma Lesch-Nyhan, yaitu:¹

1. Genetika molekuler
2. Biokimia
3. Neuropatogenesis

Genetika molekuler

Defisiensi enzim HPRT diturunkan secara *x-linked resesive*. Pada Gen HPRT terjadi mutasi seperti *spanning* atau memutar, delesi, duplikasi dan mutasi ganda. Pada LSN terjadi *spanning* sebesar 45 kb pada bagian ujung distal dari lengan panjang kromosom X, yaitu Xq26-q27, yang terdiri dari 9 ekson yang berurutan. Mutasi yang umum terjadi adalah substitusi basa tunggal yang mengakibatkan perubahan pada satu asam amino.¹ Mutasi penyebab kelainan ini ditemukan dalam seluruh gen HPRT, dengan satu pusat mutasi. Hubungan genotip-fenotip tidak mencerminkan gambaran klinis dengan lokasi mutasi spesifik.¹ Sindroma ini merupakan *X linked* dimana hanya terdapat 1 kopi kromosom X. Gen yang mengalami defek untuk enzim HPRT ini berperan penting dalam mendaur ulang nukleosida purin. Enzim ini menghubungkan kembali hipoxantin dan Guanin kembali ke sintesis DNA. Mutasi genetik yang

mempengaruhi enzim HPRT dalam sintesis *de novo* mungkin berperan dalam penyakit ini.¹⁴

Biokimia

Pada manusia, 90% purin bentuk bebas mengalami proses daur ulang dan tidak mengalami degradasi atau eksresi. Enzim HPRT berperan sebagai mediator dalam mendaur ulang derivat purin yaitu, hipoxantin atau guanine menjadi kelompok nukleosida yang bermanfaat dan mengkatalisasi proses transfer kelompok enzim 5-*phosphoribosyl* dari PP-ribose-P menuju hipoxantin atau guanin untuk membentuk inosin dan guanosin (jalur *salvage*). Pada defisiensi HPRT hipoxantin dan guanine mengalami degradasi langsung menjadi asam urat.¹⁵ Bila jalur *salvage* diatas tidak terjadi maka hipoxantin dan guanine hanya bisa dikatabolisme melalui *xanthine oxidase* menjadi asam urat, hal ini yang menyebabkan hiperurisemia dan peningkatan kadar asam urat urin. Defisiensi HPRT juga menyebabkan peningkatan kadar *fosforibosilpirofosfat* intraseluler dan berkurangnya jumlah IMP dan GMP, sehingga terjadi aktivasi siklus sintesis *de novo* dari nukleotida purin yang berakibat meningkatnya produksi asam urat.¹⁵ Peningkatan kadar konsentrasi enzim *fosforibosilpirofosfat* di intraseluler dapat ditemukan pada eritrosit dan kultur fibroblas, yang didapat dari penderita dengan defisiensi enzim HPRT.¹⁶

Neuropatogenesis

Patogenesis terjadinya defisit neurologis pada LSN belum sepenuhnya dipahami, namun diduga berhubungan dengan defisiensi guanin dalam neuron yang sangat tergantung jalur *salvage* untuk sintesis nukleotida purin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa lesi pada jalur dopamin di striatum mungkin berperan penting terhadap gangguan atau defisit neurologis pada Sindroma Lesch-Nyhan, terutama koreoatetosis, diskinetik dan perilaku mutilasi diri.^{13,14,18} Peran nukleotida *guanosine triphosphate* (GTP) penting sebagai penghubung antara dopamin dan sintesis purin. Langkah awal dari sintesis dopamin adalah GTP *cyclohydrolase*, dan bila terjadi defisiensi pada tahap ini maka

timbul sindroma yang memiliki kelainan neuropatologis yang mirip dengan Sindroma lesch-Nyhan. Defisiensi enzim HPRT dapat menyebabkan penurunan jumlah nukleotida (terutama GTP) yang merupakan zat yang berperan dalam produksi dopamin.¹⁹ Kadar dopamin yang rendah dapat menyebabkan gangguan neurologis.²²

Diagnosis

Diagnosis LSN harus didukung oleh gambaran klinis dan biokimia.⁶

Gambaran klinis

Gambaran klinis LSN dapat ditemukan saat bayi. Gejala awal menjadi nyata saat usia 3-9 bulan. Gejala awal dari LSN yang dapat ditemukan pada bayi dan anak kecil adalah tonus otot yang menurun, nafsu makan yang berkurang dan gagal tumbuh. Akibat produksi asam urat yang berlebih, dapat ditemukan kristal dalam urin dan adanya bentuk seperti pasir di popok bayi. Kristal-kristal ini bisa menyebabkan batu di ginjal, menimbulkan rasa nyeri. Distonia dan atetosis biasanya timbul pada tahun kedua, yang diikuti perilaku mutilasi diri.²³ Gambaran klinis pada LSN secara umum dibagi tiga kategori, yaitu: akibat produksi asam urat yang berlebihan, manifestasi neurologis dan perilaku, termasuk mutilasi diri.⁸

Produksi asam urat berlebihan

Hampir semua penderita LSN mengalami produksi asam urat yang berlebihan, walaupun terjadi peningkatan kadar asam urat dalam darah namun hal ini masih sering tidak terdeteksi. Akibat dari asam urat yang berlebih dapat ditemukan gejala: radang sendi akut, tophi, batu ginjal atau batu di saluran kemih. Pada bayi atau anak kecil dapat ditemukan endapan pasir berwarna kuning di popok, adanya kristaluria, atau *juvenile arthritis*.^{1,24} Manifestasi neurologis pada LSN meliputi adanya gangguan motorik dan gangguan kognitif.¹

Gangguan motorik

Gangguan motorik pada penderita LSN biasa dijumpai pertama kali saat usia 3-9 bulan. Gejala

pada bayi berupa ketidakmampuan menopang tegak kepala atau duduk tanpa bantuan yang diikuti dengan perkembangan yang terlambat seiring bertambahnya usia bayi. Kelainan atau gangguan neurologis menjadi nyata saat usia 1-2 tahun dan kerusakan fungsi motorik yang berat membatasi aktifitas penderita, seperti berjalan. Gangguan motorik yang terjadi dibagi berdasarkan gangguan ekstrapiramidal dan piramidal.^{1,20,21} Gangguan sistem ekstrapiramidal pada LSN yang sering ditemukan adalah koreoatetosis, spastisitas, dan distonia hebat yang menyebabkan penderita tidak mampu berjalan sehingga harus menggunakan kursi roda. Gejala lain yang ditemukan yaitu disartria, ballismus, opistotonus, spasme ekstensi batang tubuh, dan gerakan seperti mencambuk (*flailing*) atau melempar (*flinging*). Gejala-gejala ini menunjukkan tanda adanya disfungsi dari ganglia basalis.⁸ (Tabel 1.)

Tabel 1. Gangguan neurologis dan perilaku pada Sindroma lesch-Nyhan⁸

Gambaran klinis	Christie et al., 1982 (total = 19)	Watts et al., 1982 (total = 8)	Jinnah et al., 1998 (total = 15)
Mutilasi diri	100% (19)	100% (8)	100% (15)
Disartria	100% (19)	100% (8)	100% (15)
Ekstrapiramidal			
Distonia	21% (4)	100% (8)	100% (15)
Koreoatetosis	100% (19)	0	40% (6)
Ballismus	0	38% (3)	30% (5)
Piramidal			
Hiperefleksi	100% (19)	25% (2)	93% (14)
Ekstensi plantar	100% (19)	25% (2)	30% (5)
Tonus			
Hipotoni	0	100% (8)	100% (15)
spastik	100% (19)	25% (2)	40% (6)

*Keterangan: angka didalam tanda kurung adalah jumlah pasien pada setiap kelompok.

Gangguan kognitif

Pada penderita LSN ditemukan retardasi mental dan kadang disertai gangguan pemusatan perhatian. Retardasi mental pada LSN umumnya bersifat sedang hingga berat.

(Jinnah *et al*, 2000) melaporkan skor IQ padapenderita LSN berada di nilai 60-80. Gangguan kognitif pada penderita LSN sulit diatasi karena kerusakan motorik dan bahasa yang berat, berkurangnya kemampuan dalam pemusatan perhatian, perilaku yang bertentangan dan tidak dapat bekerja sama. Hal tersebut yang membuat penderita LSN mengalami gangguan kognitif yang permanen.^{1,19,20}

Gangguan perilaku

Penderita LSN sering menunjukkan perilaku yang tidak bersahabat terhadap orang-orang disekitarnya, seperti menyerang, kalimat-kalimat kotor atau bahkan meludah ke orang yang didekatnya. Penderita LSN umumnya tidak bermaksud menyakiti orang-orang disekitarnya, dan biasanya mereka akan meminta maaf kemudian. Perilaku ini diduga dipicu oleh rasa gembira atau kewaspadaan bahwa perilaku ini memicu reaksi negatif.⁸

Perilaku mutilasi diri

Perilaku mutilasi diri sendiri adalah gejala yang khas pada LSN dan hanya ditemukan pada defisiensi HPRT yang total. Bentuk umum dari perilaku mutilasi diri yaitu menggigit, terutama daerah bibir dan jari-jari, kadang lidah, lengan, bahu, atau bahkan jari-jari kaki (Tabel 2.).^{6,8,26} Perilaku mutilasi diri yang lain meliputi membantingkan kepala atau menghentakkan kepala ke penopang kepala pada kursi roda, melukai tangan atau kaki pada bagian tajam dari kursi roda, atau mencolok mata dengan jari. Pada kasus yang berat, mutilasi diri terjadi setiap hari dan dapat berakibat terjadinya amputasi parsial dari bibir dan jari-jari, fokus infeksi, atau hampir buta. Perilaku ini berkurang ketika penderita berada dalam lingkungan yang nyaman dan tidak asing. Frekuensi dan tingkat keberatan dari

perilaku ini dapat berkurang dan bahkan menghilang.^{1,8,25,26}

Tabel 2. Perilaku mutilasi diri pada Sindroma lesch-Nyhan (LSN).⁸

Jenis mutilasi	Jumlah (total = 40)
Menggigit	
Bibir	33
Jari-jari	29
Lengan	16
Lidah	14
Lain-lain	
Menahan pintu dengan anggota tubuh	35
Menghentakkan kepala berulang	34
Membenturkan kepala	30
Memasukkan jari kaki ke jari-jari kursi roda	23
Memasukan jari tangan ke jari-jari kursi roda	17
Mencolok mata dengan jari tangan	13

Diagnosis prenatal

Diagnosis prenatal LSN dapat dilakukan dari sel amnion melalui amniosentesis pada usia kehamilan 15-18 minggu, atau sel villi korionik pada usia kehamilan 10-12 minggu. Pada saat ini pemeriksaan HPRT *enzyme assay* dan analisis molekuler dapat dilakukan untuk mengetahui mutasi penyebab penyakit ini dengan menilai aktifitas enzim HPRT, rasio HPRT/APRT.⁶ Metode ini dapat memberikan pilihan atau kesempatan untuk dilakukannya tindakan aborsi terapeutik pada kasus-kasus kehamilan dengan janin yang mengalami defisiensi HPRT.⁸

Diagnosis banding

Defisiensi HPRT yang berhubungan dengan keterlambatan psikomotor harus didiagnosis banding dengan *cerebral palsy*. Perilaku melukai diri juga ditemukan pada kondisi lain seperti retardasi mental idiopatik, autisme, sindrom Tourette, sindroma Cornelia de Lange dan sebagainya. Pada defisiensi HPRT, diagnosis banding harus dilakukan untuk mencari kemungkinan penyebab lain dari hiperurisemia dan Gout. Peningkatan ekskresi

asam urat sebagai akibat adanya produksi berlebih purin merupakan tanda khas yang penting pada diagnosis banding. Penyebab lain hiperurisemia dengan produksi berlebih purin meliputi *superactivity PRPP synthetase* dan defisiensi *glucose 6-phosphate dehydrogenase*.^{6,25}

Penatalaksanaan

Produksi Asam Urat Berlebihan

Produksi asam urat berlebihan dapat dikontrol dengan *xanthine oxidase inhibitor allopurinol* yang menghambat konversi xantin dan hipoxantin menjadi asam urat. Pengobatan dengan alopurinol menurunkan kadar serum urat dan asam urat urin, sehingga mencegah kristaluria, nefrolitiasis, artritis Gout dan tophi. Alopurinol harus mulai diberikan secepat mungkin saat defisiensi enzim didiagnosis, walaupun tidak ada gejala perilaku dan neurologis.⁶ Pengobatan alopurinol meningkatkan rerata tingkat ekskresi urin dari hipoxantin dan xantin sekitar 5 dan 10 kali lipat dibandingkan nilai dasar.⁸ Menurut Torres dan Puig (2007), dosis alopurinol 50-600 mg/hari dengan dosis awal 5-10 mg/kg/hari dan dapat disesuaikan untuk mempertahankan kadar normal serum asam urat dan rasio asam urat urin/kreatinin lebih rendah dari 1.0. Alopurinol efektif dan aman untuk pengobatan produksi asam urat berlebih pada pasien defisiensi HPRT. Dosis optimal untuk pasien defisiensi HPRT belum ditentukan.^{6,11}

Gangguan sistem motorik

Kurangnya pengertian penyebab disfungsi neurologis penyakit ini menghalangi perkembangan terapi yang bermanfaat. Spastisitas dan distonia dapat ditatalaksana dengan benzodiazepin dan inhibitor *gamma-aminobutyric acid* seperti baclofen. Tidak ada pengobatan yang efektif mengontrol manifestasi ekstrapiramidal penyakit ini. Rehabilitasi fisik meliputi penatalaksanaan disartria dan disfagia, direkomendasikan alat khusus yang mampu mengontrol tangan

terhadap objek, alat bantu berjalan yang sesuai, dan program penatalaksanaan postur untuk mencegah deformitas.⁶

Gangguan Perilaku

Perilaku menyakiti diri harus ditatalaksana dengan kombinasi pengendali fisik dan pengobatan farmakologik. Benzodiazepin dan karbamazepin terkadang berguna untuk memperbaiki manifestasi gangguan perilaku ini. Dasar penatalaksanaan sehari-hari LSN adalah pengendali fisik untuk melindungi penderita dari dirinya sendiri. Sebagai contoh, pengendali siku untuk mencegah mutilasi jari, dan pelindung gigi untuk mencegah menggigit pipi (Gambar 2).^{6,8}



Gambar 2. Pengendali fisik penderita LSN: pengendali siku dan gigi.⁸

Bedah

Pada penderita LSN biasa dijumpai batu ginjal atau dan dapat diatasi dengan tindakan seperti litotripsi dan bedah terbuka.⁸

Pencegahan dan prognosis

Konseling Genetik

Pewarisan defisiensi HPRT adalah *X-linked recessive*. Laki-laki biasanya terkena dan perempuan heterozigot merupakan *carrier*.⁶ Diagnosis *carrier* sangat penting pada sebagian besar keluarga dengan defisiensi HPRT. *Carrier* perempuan tidak dapat dideteksi tanpa bantuan laboratorium karena asimtomatik. Jika mutasi tidak diketahui, status *carrier* dapat dinilai dengan metode biokimia dan enzimatik. Sebagian

besar *carrier* perempuan untuk defisiensi HPRT dapat dibedakan dengan bukan *carrier* jika sampel urin 24 jam dan dianalisis setelah 5 hari diet rendah purin. Pada *carrier* ditemukan kadar hipoxantin dan xanthine yang lebih tinggi secara bermakna. Aktivitas HPRT biasanya normal dalam darah tepi perempuan *carrier* disebabkan seleksi terhadap prekursor HPRT-*deficient erythrocyte*. Diagnosis enzimatis *carrier* dapat dilakukan melalui identifikasi HPRT- folikel rambut atau kultur fibroblas karena *mosaicism* pada aktivitas HPRT. Pada saat ini, *proliferation assay* limfosit T darah tepi dengan adanya 6-*thioguanine* dapat dilakukan sebagai diagnostik pada banyak kasus.⁶

Prognosis

Dengan pengobatan alopurinol yang tepat, fungsi ginjal dapat dipertahankan dan pasien bertahan sampai dekade pertama atau kedua kehidupan. Pasien LSN tidak mampu berjalan dan memerlukan kursi roda. Biasanya dengan pembatasan aktifitas dan pengobatan, perilaku menyakiti diri sendiri dapat di hindari. Penyebab kematian meliputi pneumonia dan penyakit infeksi lain. Pada beberapa kasus, kematian mendadak telah dilaporkan disebabkan karena pneumonia aspirasi, malnutrisi akibat dari disfagia yang berat dan menahun, dan batu ginjal kronik dengan gagal ginjal atau sepsis.^{6,8}

3. Kesimpulan

Sindroma Lesch-Nyhan merupakan sindroma gangguan metabolisme purin akibat defisiensi enzim HPRT (*hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase*), sehingga menimbulkan kelebihan produksi asam urat. Sindroma ini diturunkan secara genetik dan bersifat *X-linked resesive*. *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase* berperan sebagai mediator proses daur ulang hipoxantin dan guanine menjadi kelompok nukleotida yang dapat digunakan kembali. Pada defisiensi enzim HPRT, hipoxantin dan guanin tidak didaur ulang dan didegradasi menjadi asam

urat. Defisiensi HPRT disebabkan mutasi gen HPRT. Penelitian biokimia dan metabolik menggambarkan dasar hiperurisemia, dan alopurinol sangat bermanfaat untuk mengontrol produksi asam urat berlebih. Namun, patogenesis aspek neurologis dan perilaku yang dihubungkan dengan defisiensi HPRT masih belum sepenuhnya dimengerti. Usaha saat ini dan selanjutnya harus ditekankan pada pencegahan dan pengobatan kelainan perilaku akibat gangguan neurologis. Perkembangan farmakologik, bedah dan genetik dapat menjadi prioritas.

Daftar Acuan

1. Visser JE, Jinnah HA. Lesch-Nyhan Disease. *Nature encyclopedia of the human genome*. 2003;p673-678.
2. Rodwell. Metabolism of Purine & Pyrimidine Nucleotides. In: Murray, Granner, Mayes, Rodwell, editors. *Harper's illustrated biochemistry*. 26th edition. McGraw-Hill Co. 2003;p293-302.
3. Parker JN, Parker PM. *Studies on Lesch-Nyhan Syndrome*. In: *Lesch -Nyhan Syndrome : A Bibliography and dictionary for physicians, patients, and genome researchers*. USA. ICON Health pub. 2007;p3-94.
4. Harris JC. *Disorder of purine and pyrimidine metabolism*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 18th ed. USA. Saunders Elsevier Inc. 2007;chap. 89: p629-34.
5. Crawhall JC, Henderson JF, Kelley WN. Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan Syndrome. *Pediatric Research* 1972;6: p504-13.
6. Torres JR, Puig GJ. *Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan Syndrome*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2007;2;p48. Diunduh dari www.ORJD.com/content/2/1/48.

7. Tuchman M, Batshaw LM. *Inherited purine and pyrimidine disorders*. In: Rudolph, Colin D.; Rudolph, Abraham M.; Hostetter, Margaret K.; et al, editor. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. USA. McGraw-hill. 2003; chap. 9.
8. Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In : Valle, beaudet, vogelstein, kinzler, antonarakis, ballabio, editors. *The Online metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw- Hill Co. 2000; Chap. 107; p2537-70.
9. Mc Carthy G. Medical diagnosis, management, and treatment of lesch-nyhan disease. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*; 2004; 23: p1147-1152.
10. Jinnah HA, Neychev VK. Sudden death in lesch-nyhan disease. *Develop. Med. And child Neur* 2006; 48; 11; p923.
11. Torres RJ, Prior C, Puig JG. Efficacy and safety of alopurinol in patients with the lesch-nyhan syndrome and partial hypoxanthin-phosphoribosyltransferase deficiency : a follow-up study of 18 spanish patients. *Nucleosides, nucleotides and nucleic acids*; 2006; 25; p 1077-1082
12. Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. Metabolism of purine and pyrimidine nucleotides. In : Murray RK, Granner DK, Rodwell VW, editors. *Harper's illustrated biochemistry*. 27th ed. USA. McGraw-Hill, 2006; chap. 33; p299-315.
13. Nyhan WL. Dopamine function in lesch-nyhan disease. *Environ. Health perspect* 2000; 108; 3; p409-11.
14. Proctor P, McGinnes JE. Levodopa side effects and the lesch-nyhan syndrome. *Lancet* 1970; 2; p1367.
15. Herschfield MS. *Disorders of purin and pyrimidin metabolism*. In : Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil medicine*, 23rd ed. USA. Saunders Elsevier, 2007; chap 222.
16. Crawhall JC, Henderson JF, Kelley WN. Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan Syndrome. *Pediatric Research* 1972; 6: p504-13.
17. Jinnah H. A . lesch-nyhan disease: from mechanism to model and back again. *Disease model and mechanisms*; 2; 2009; p116-121.
18. Visser J, Smith D, Moy S, Breese G, Friedmann T, Rothstein J, Jinnah H. Oxidative stress and dopamine deficiency in a genetic mouse model of lesch-nyhan disease. *Brain Res* 2002; 2; 133; p127-39.
19. Deutsch SI, Long KD, Rosse RB, Mastropalo J, Eller J. Hypothesized deficiency of guanine-based purine may contribute to abnormalities of neurodevelopment, neuromodulation, and neurotransmission in lesch-nyhan syndrome. *Clin neuropharmacol* 2005; 28; 1; p28-37.
20. Ernst M, Zametkin A, Matochik JA, Pascualvaga D, Jones PH, Hardy K, et al. presynaptic dopaminergic deficits in Lesch-Nyhan Diseases. *The New England Journal Of Medicine* 1996; 6; p1568-1604.
21. Picot-Ceballos I, Mockel L, Claude PM, Dauphinot L, Shirley TL, Jinnah HA, et al. *Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransferase* regulates early developmental programming of dopamine neurons : implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Human Molecular Genetics*. 2009; 18; p2317-27.
22. Kudo M, Moteki T, Sasaki T, Konno Y, Ujiie S, Onose A, Mizugaki M, Ishikawa M, Hiratsuka M. "Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants". *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18 (3): p243-51.
23. Mc Carthy GT. *Medical diagnosis & treatment & therapy management of lesch-nyhan disease*. In : McCarthy GT, Smith P, Potter I, Murphy G, Simmonds A, editors. *Caring for children with Lesch-nyhan Disease*. London, 2002, PUMPA; 2; p11-17.

24. Sikora P, Pijanowska M, Majewski M, Bienas B, Borzecka H, Zajackowska M. Acute renal failure due to bilateral xanthine urolithiasis in a boy with Lesch-Nyhan Syndrome. *Pediatr. Nephrol* 2006 ;21; p 1045-1047.
25. Robey KL, Reck JF, Giacomini KD, Barabas G, Eddey GE. Modes and patterns of self-mutilation in persons with Lesch-Nyhan disease. *Develop. Med And Child Neur* 2003;45;p167-71.
26. Kale A, Shah K, Hallikerimath S. Lesch-Nyhan : A case report. *J. Indian Soc. Prevent. Dent.* 2008;P11-13.
27. Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, Yun J, Puig JG, Nyhan WL, *et al.* behavioral aspects of Lesch-Nyhan Disease and its variants. *Develop. Med And Child Neur* 2005;47; p 673-77.
28. Fairbanks LD, Jacomelli G, Micheli V, Slade T, Simmonds HA. Severe Nucleotide Depletion in fibroblasts from Lesch-Nyhan patients. *Biochem J* 2002;366; p 265-72